



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01050

(22) Data de depozit: 04.11.2010

(41) Data publicării cererii:
30.07.2013 BOPI nr. 7/2013

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR. DIONISIE LUPU NR. 37,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• ANDRIEȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE
NR. 111, BL. 12A, SC. B, AP. 61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;

• NIȚĂ SULTANA, STR. BĂRBAT VOIEVOD
NR. 21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,
STR. ANASTASIE PANU NR. 23, BL. D6,
SC. 2, AP. 61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• LUPLEASA DUMITRU,
STR. GENERAL CULGER ION NR. 28A,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) FORME FARMACEUTICE SEMISOLIDE CU ADMINISTRARE
LOCALĂ DE TIP GEL HIDROFIL CONȚINÂND COMPLECȘI AI
CUPRULUI CU LIGANZI ORGANICI DE TIP OXICAMI

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică cu acțiune antiinflamatoare. Compoziția conform invenției este constituită din compuși macromoleculari hidrofilii, de tip derivați de celuloză, conținând 0,1...10% complecși ai cuprului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni, de tip

oxicam, 1...5% agenți de stabilizare, 1...5% promotori de absorbție hidrofilii și 5...20% componente alcoolice volatile.

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art. 32 din Legea nr. 64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art. 23 alin. (1) - (3).



86

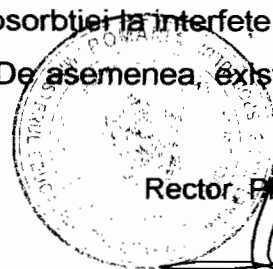
Forme farmaceutice semisolide cu administrare locala de tip gel hidrofil conținând complecși ai cuprului cu liganzi organici de tip oxicami

Invenția se referă la forme farmaceutice cu administrare locală, semisolide, conținând ca substanțe active complecși ai cuprului cu liganzi organici de tip anti-inflamatoare nesteroidiene cu structură carboxamid-enolică (oxicami), sub forma unor sisteme de tip gel hidrofil.

Complecșii organometalici ai cuprului nu au beneficiat până în prezent de o atenție deosebită din partea industriei farmaceutice, în ciuda unor evidențe clare, fundamentate clinic, a profilului de siguranță și eficacitate, comparativ cu acțiunea anti-inflamatoare, anti-ulceroasă sau anti-microbiană a agentului chelator, la rândul său compus cu acțiune farmacologică [Weder JE și col. – Coord. Chem. Rev. 232:95-126, 2002]. Disponibilitatea în creștere a agenților antiinflamatori steroidieni și dezvoltarea unor noi serii de compuși anti-inflamatori nesteroidieni (AINS), debutând în anii 1950, a redus interesul pentru dezvoltarea unor formulări farmaceutice care să permită, prin profilul farmacocinetic și farmacodinamic al complexului organo-metalic conținut, reducerea incidenței și intensității reacțiilor adverse tipice AINS.

Acțiunea anti-inflamatoare dovedită pentru cupru, parte intrinsecă a unui rol endogen deosebit de important [Sorenson JRJ. – Chem. Br. 20:1110,1984; Sorenson JRJ. – Prog. Med. Chem. 26:437,1989], este potențată de asocierea cu structuri organice având acțiune de inhibare neselectivă, înalt selectivă sau specifică pentru ciclooxygenaza 2. Este important de menționat faptul că și în cazul unor liganzi fără activitate biologică definită, cuprul imprimă complexului organometalic acțiune anti-inflamatoare, rolul componentei organice fiind major în distribuția ionului metalic către ținta intracelulară [Schubert J., Sci. Am. 214:40,1966]. Avantajele menționate pentru complecșii cuprului au determinat însă apariția unui număr limitat de produse farmaceutice (un singur produs cu administrare orală de uz veterinar, conținând complecși ai cuprului cu indometacinul, precum și unul de uz uman topic conținând complecși ai cuprului cu acidul salicilic) [Weder JE și col. – Coord. Chem. Rev. 232:95-126,2002].

Din punct de vedere biofarmaceutic, se remarcă solubilitatea extrem de redusă în mediile biologice apoase, factor limitant al absorbției la interfețe membranare și cu influență majoră asupra disponibilității in-vivo. De asemenea, există un număr redus



[Handwritten signature]

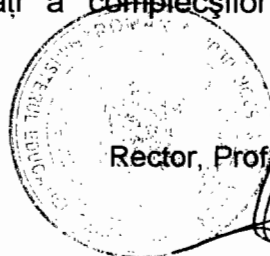
04-11-2010

de date experimentale sistematice care să stabilească atât stabilitatea biologică, chimică sau enzimatică, a complexilor, cât și influența naturii complexului, a structurii sale (mono sau dimer) sau a naturii moleculelor coordonate sau prezente în structura cristalină asupra proprietăților biofarmaceutice.

Totodată, trebuie menționat faptul că administrarea la nivel digestiv a unor complecși organometalici cu cupru pare a determina o biodisponibilitate superioară componentelor administrate individual [Miche H. și col. – J. Inorg. Biochem. 68:27,1997], fapt explicat prin structura rezultată prin coordinare și expunerea periferică a segmentelor de natură organică. Însă caracteristicile regiunii care reprezintă sediul major al absorbției (intestinul subțire, cu valori ale pH-ului în domeniu neutral spre slab bazic) favorizează în unele cazuri (de ex., în cazul complexului cu acidul antranilic) separarea componentelor și regenerarea complexului în condițiile acidității tipice sediului de acțiune, la nivelul de manifestare a procesului inflamator (de ex. fluid sinovial). În consecință, pentru segmentul biologic extins în cadrul căruia cele două componente sunt distribuite conform profilului individual (pentru cupru, prin formarea unui complex ternar cu albumina serică [Predki P. și col. – Biochem J. 287:211,1992]), se poate admite existența individuală a componentelor organice, cu manifestarea caracteristicilor farmacodinamice și farmacotoxicologice (reacții adverse la nivel gastro-intestinal, renal, hepatic sau cardio-vascular).

Considerând activitatea biologică și potențiala utilizare a complecșilor cuprului cu anti-inflamatoare nesteroidiene în doze reduse (pe fondul sinergismului de potențare, dar și a accentuării caracterului hidrofob – factor favorizant al penetrării prin barierele biologice), calea percutană poate fi abordată, prin prisma unei acțiuni localizate, cu evitarea expunerii sistemice. Particularitățile administrării la nivelul stratului cornos impun prezența în formulare a unor componente care să asigure atât solubilitatea componentului activ (direct corelată cu activitatea termodinamică), cât și menținerea statusului funcțional, prin lipsa alterării echilibrului local.

Boettcher B. și colaboratorii ([Bv. AU520726B2 1978]) descriu formule farmaceutice semisolidă non-apoase, lipofile, conținând complecși ai cuprului cu derivați de acid benzoic sau săruri alcaline ale acestora de tip $[Cu-(C_6H_4(X)COO)_2 \cdot ROH]$. Dat fiind caracterul hidrofob fiind comun mării majorității a complecșilor organometalici



considerați, se poate considera că partiția între vehicolul formulării și membrana biologică lipidică va limita absorbția percutană.

Pentru complexul cuprului cu indometacinul, Ragtop HL. și colaboratorii ([Bv. US5310936A 1994]) utilizează un amestec de 20% dimetil-sulfoxid, 20% glicerină și 60% poli-acrilat.

În ambele cazuri, prezența în formulare a poliolilor și absența apei va determina un proces local de deshidratare, cu alterarea suplimentară a parametrilor cinetici ai procesului de transfer. Nu în ultimul rând, prezența dimetil-sulfoxidului este în prezent limitată de caracteristicile sale farmacotoxicologice.

Unele formulări ale complexelor cuprului cu anti-inflamatoare nesteroidiene au ca vehicol doar un amestec binar de mono și poli-ol, procesul de preparare fiind caracterizat de filtrarea suspensiei în alcool inferior pentru îndepărtarea excesului, nedizolvat, operație urmată de adăugarea poli-olului ([Boettcher B. și col. - Bv. EP0002341A1 1978]). În acest caz, consecutiv administrării, evaporarea componentelor alcoolice va determina precipitarea complexului, cu apariția la locul de administrare a pulberi fine și reducerea dramatică a fracției absorbite.

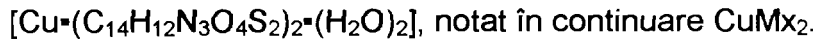
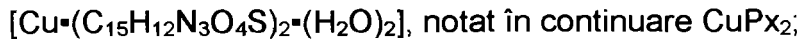
În selecția componentelor formulărilor topice, o influență majoră este manifestată de către caracteristicile fizico-chimice ale complexului, dependente la rândul lor, după cum am menționat anterior, de natura ligandului, structura complexului și a cristalelor generate.

Cini R. și colaboratorii [Cini R. și col. - Inorg. Chem. 29:5197,1990; Cini R. - Comments Inorg. Chem. 22:151,2000; Tamasi G. și col. - J. Inorg. Biochem. 102:1862,2008] au realizat sinteza și caracterizarea din punct de vedere fizico-chimic a unei serii de compusi ai metalelor tranzitionale cu liganzi din clasa oxicamilor (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, izoxicam). Combinațiile complexe menționate pentru Cu(II) și Pt(II) conțin ca liganzi piroxicam și meloxicam, dar și solventul utilizat în sinteza (dimetil-sulfoxid, dimetil-formamidă). Nu sunt descrise forme farmaceutice care includă acești complecși.

Invenția se referă la forme farmaceutice cu administrare locală, semisolide, de tip gel hidrofili, conținând ca substanțe active complecși ai cuprului cu liganzi organici



de tip anti-inflamatoare nesteroidiene cu structură carboxamid-enolică (oxicami), având următoarea structură:



Este de presupus că prezența apei în rețeaua de cristalizare a complexului imprimă o biocompatibilitate superioară (prin natura hidrofilă a fluidelor de la nivelul căilor de administrare), dar și o facilitare a incorporării în formele farmaceutice hidrofile, cu complianță și penetrare percutană superioare.

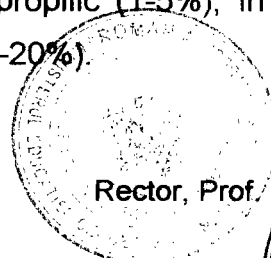
Determinările preliminare ale coeficienților de distribuție pentru complexul cu piroxicam și meloxicam în sisteme binare izopropil-miristat / tampon fosfat pH=5.4, 50 mM (model in-vitro al partiției la nivelul stratului cornos) au furnizat valori apropiate de unitate, dar mai mici comparativ cu cele generate de sistemele n-octanol / tampon fosfat pH=7.2, 10 mM (considerate indicator al permeabilității intestinale).

Compus	LogD _{5,4} ^{Izopropil-miristat}	LogD _{7,4} ^{n-Octanol}
CuPx ₂	0.9706	1.6902
CuMx ₂	1.2386	1.3310

Invenția de față se referă la forme farmaceutice semisolide, constituite pe baza unor compuși macromoleculari hidrofilici de tip derivați de celuloză (metil-celuloză, hidroxipropil-metil-celuloză, hidroxipropil-celuloză, hidroetil-celuloză, etil-celuloză), destinate administrării locale la nivelul stratului cornos, conținând complecși ai cuprului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni de tip oxicami (0.1-10%).

Combinarea a doi formatori de rețea are rolul de a asigura proprietățile reologice adecvate necesare nu doar preparării și procesării formulei (25% din formulare fiind constituită din alcooli inferiori), ci și complianței administrării.

Formulările descrise includ agenți de stabilizare de tip poloxaalcooli (copolimer polioxietilen-polioxipropilen, 1-5%) necesari menținerii substanței active în soluție sau pentru stabilizarea dispersiei (dependent de concentrație), precum și promotori de absorbție hidrofilici de tip alcool izopropilic (1-5%), în prezența unor componente alcoolice volatile în cantități reduse (5-20%).



Prin hidratarea și structurarea separată a compușilor macromoleculari, urmate de neutralizarea amestecului, pierderea de consistență determinată de adăugarea componentelor alcoolice impuse de caracteristicile biofarmaceutice ale complexilor este atenuată.

Compoziția generală a formulărilor de tip gel-hidrofil este redată în continuare:

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cuprului cu ligand oxicom	0.1 - 10.0
Derivat de celuloză sau amestec	0.5 - 10.0
Trietanolamină	ad pH 7
Poloxaalcool	1.0 - 5.0
Alcool izopropilic	1.0 - 5.0
Etanol	5.0 - 20.0
Apa purificată	ad 100.0

Modul de preparare

Derivatul de celuloză se dispersează în cantitatea totală de apă prevăzută în formulă, prin ușoară agitare. Dispersia este stocată timp de 24 de ore la 4°C, pentru hidratare și structurare. În cazul utilizării amestecurilor de derivați, fiecare component macromolecular se dispersează și se hidratează separat, după care se amestecă.

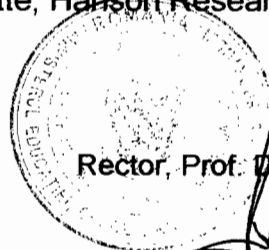
Gelurile rezultate sunt neutralizate, prin adăugare agentului de neutralizare.

Complexul se dizolvă sau se dispersează în amestecul de alcool izopropilic și etanol, în care a fost dispersat anterior poloxaalcoolul.

Gelul neutralizat și soluția sau dispersia complexului se reunesc și se omogenizează prin agitare lentă.

Evaluarea profilului de cedare din formele farmaceutice semisolide

Pentru evaluarea profilelor de difuzie a fost utilizat un sistem de șase celule de difuzie verticale statice tip Franz (Hanson Microette, Hanson Research Inc., USA), cu un volum util de aproximativ 10 ml.



Mediul receptor a fost reprezentat de un amestec hidro-alcoolic, cu un conținut de 50 % etanol absolut.

Prepararea mediului a fost urmată de degazarea prin filtrare utilizând filtre de acetat de celuloză (diametru 46 mm, dimensiunea porilor 0.45 μm), filtratul fiind menținut sub agitare și vid de 900 mBar.

După condiționare, prin îmbibare timp de 30 de minute în mediu receptor, membranele de tip polisulfonă (Tuffryn® membrane filters, HT-450, cod: 66221; serie: T82215; Pall Life Sciences; dimensiunea porilor: 0.45 μm) au fost plasate pe rând la nivelul inelelor distanțatoare de teflon. Cavitatea formată a fost utilizată pentru plasarea produsului farmaceutic supus studiului de difuzie.

Uniformizarea contactului dintre produsul semisolid și membrană s-a realizat prin agitare ușoară cu ajutorul unei spatule din material siliconic.

Probe de 0.5 ml au fost prelevate la 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 și 180 de minute de la debutul testului.

Concentrațiile de oxicami au fost determinate prin utilizarea unor metode spectrofotometrice cu domeniu de liniaritate 0.05-20 μg/ml (interpolare pe curbele de calibrare preparate în mediul receptor, urmată de corecția cu factorul de diluție), utilizând un spectrofotometru Jasco model V-530, serial no. B284660512, cu dublu fascicul.

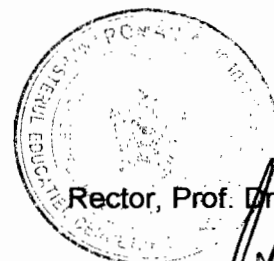
Cantitatea de complex al cuprului cu piroxicam și meloxicam din formulele prezentate în continuare a fost calculată prin echivalență molară a oxicamilor, pornind de la concentrația formulărilor de tip gel hidrofil disponibile (0.5% pentru piroxicam).

Exemplul 1

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cuprului cu ligand piroxicam	0.574
Carboximetilceluloză sodică	1.000
Hidroxiopilmetil celuloză	1.500
Trietanolamină	0.500
Poloxaalcool 407	5.000
Alcool izopropilic	5.000
Etanol	20.000
Apa purificată	66.426

Exemplul 2

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cuprului cu ligand piroxicam	0.574
Carboximetilceluloză sodică	1.000
Hidroxiopilmetil celuloză	1.500
Trietanolamină	0.500
Poloxaalcool 188	5.000
Alcool izopropilic	5.000
Etanol	20.000
Apa purificată	66.426



(Handwritten signature of Prof. Dr. Florian Popa)

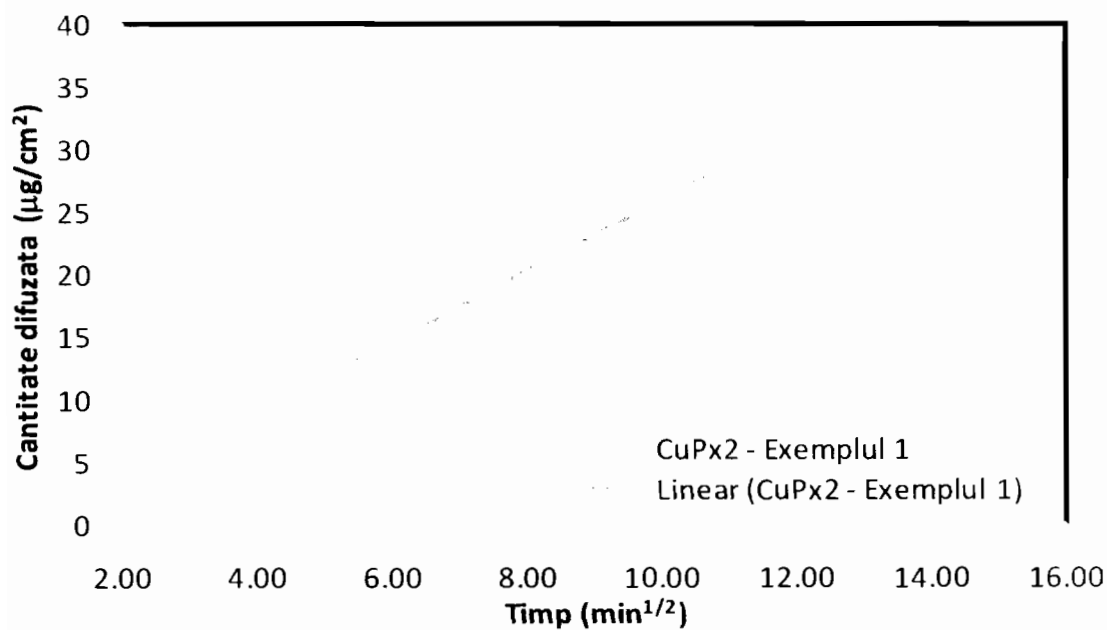


Figura 1. Profilele medii de cedare ale complexului cuprului cu piroxicamul din formularea prezentată ca exemplul 1 (N=3)

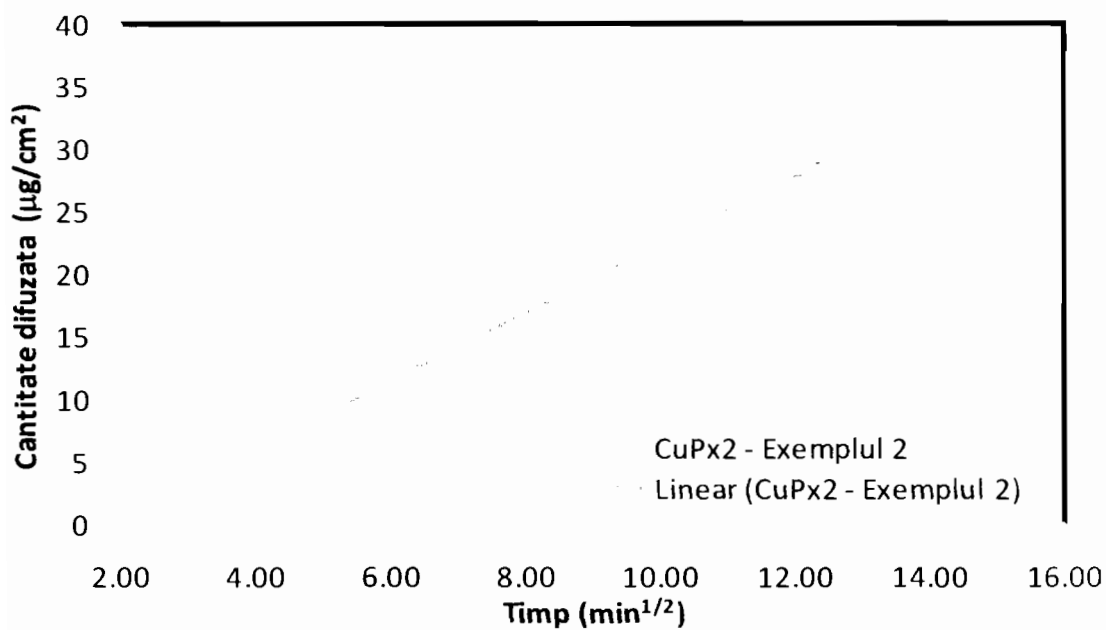
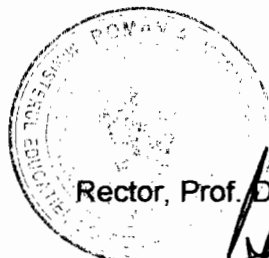


Figura 2. Profilele medii de cedare ale complexului cuprului cu piroxicamul din formularea prezentată ca exemplul 2 (N=3)

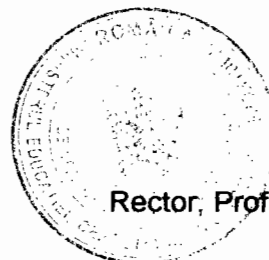


Exemplul 3

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cuprului cu ligand meloxicam	0.569
Carboximetilceluloză sodică	1.000
Hidroxiopropilmetil celuloză	1.500
Trietanolamină	0.500
Poloxaalcool 407	5.000
Alcool izopropilic	5.000
Etanol	20.000
Apa purificată	66.431

Exemplul 4

Component	Cantitate (g/100g)
Complex al cuprului cu ligand meloxicam	0.569
Carboximetilceluloză sodică	1.000
Hidroxiopropilmetil celuloză	1.500
Trietanolamină	0.500
Poloxaalcool 188	5.000
Alcool izopropilic	5.000
Etanol	20.000
Apa purificată	66.431



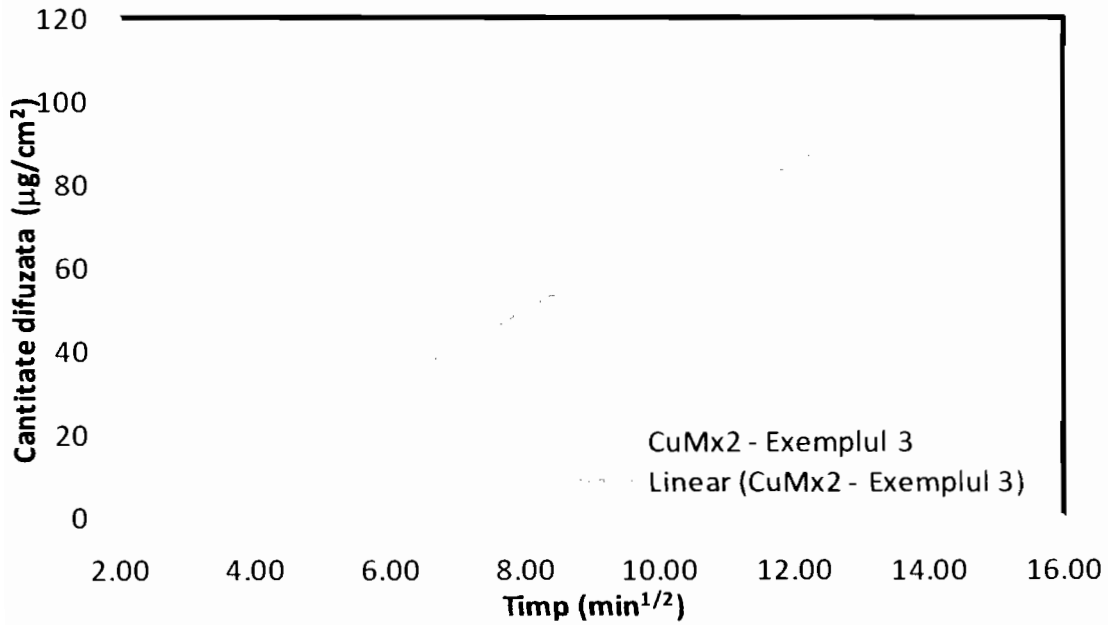


Figura 3. Profilele medii de cedare ale complexului cuprului cu meloxicamul din formularea prezentată ca exemplul 3 (N=3)

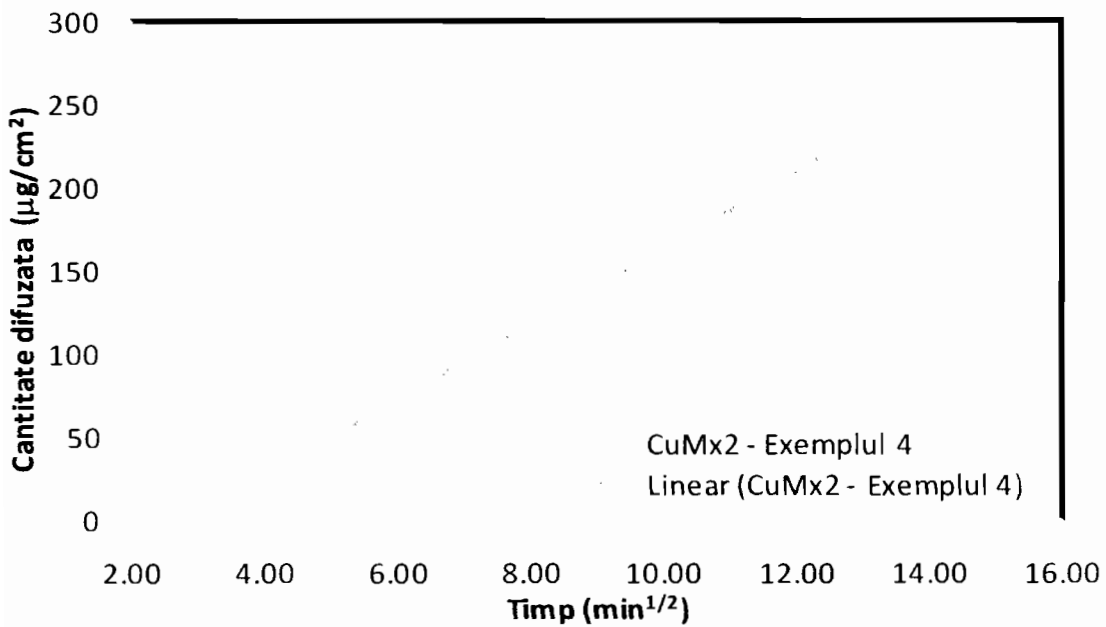
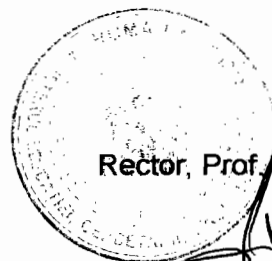


Figura 4. Profilele medii de cedare ale complexului cuprului cu meloxicamul din formularea prezentată ca exemplul 4 (N=3)

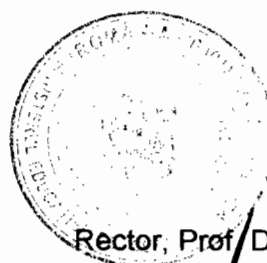


Analiza profilelor de difuzie indică viteze de cedare similare pentru cele două formulări ale complexului cu piroxicam, diferențele imprimate de natura poloxaalcoolului manifestându-se doar la nivelul parametrului lag-time. Totodată, se remarcă viteze de difuzie net diferite funcție de ligandul carboxamid-enolic, acest parametru de înregistrând valori de 4-10 ori mai mari în cazul meloxicamului, probabil prin caracteristicile fizico-chimice ale complexului (sesizate experimental prin valorile coeficienților de partiție).

În toate cele patru cazuri prezentate, formularea farmaceutică asigură un control adecvat al difuziei principiului activ, fără a amplifica efectul de întârziere imprimat de caracterul hidrofob.

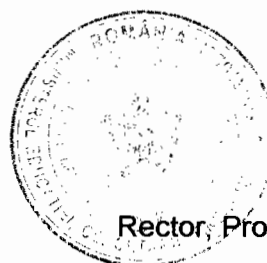
Tabelul 1. Parametrii procesului de difuzie in-vitro

Formula	Coeficient de difuzie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}^{1/2}$)	Lag-Time ($\text{min}^{1/2}$)	Coeficient de corelație (regresie liniară, conform legii lui Higuchi)
Exemplul 1	2.837	0.929	0.9935
Exemplul 2	2.724	1.933	0.9890
Exemplul 3	8.897	2.468	0.9938
Exemplul 4	22.746	2.849	0.9947



Revendicări

1. Formă farmaceutică semisolidă de tip gel cu acțiune anti-inflamatoare, caracterizată prin aceea că este constituită pe baza unor compuși macromoleculari hidrofili de tip derivați de celuloză, destinată administrării locale la nivelul stratului cornos, conținând complecși ai cuprului cu agenți antiinflamatori nesteroidieni - oxicami (de tip $[Cu-(C_{15}H_{12}N_3O_4S)_2 \cdot (H_2O)_2]$ sau $[Cu-(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2 \cdot (H_2O)_2]$, în concentrații de 0.1-10%), agenți de stabilizare de tip poloxaalcoolii (1-5%), promotori de absorbție hidrofili (1-5%) și componente alcoolice volatile (5-20%).



[Handwritten signature]